Aus der IV. medizinischen Universitätsklinik zu Berlin.

Untersuchungen über Leberfunktionsprüfung mit Phenoltetrachlorphtalein.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt

der hohen medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

von

Ruth Ehrenberg

approb. Ärztin in Berlin.

---

8. Januar 1926.

Dekan: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Goldscheider

Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Klemperer

Korreferent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. His.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Untersuchungen über Leberfunktionsprüfung mit Phenoltetrachlorphalein.

Es gibt wenig Organe, die heute nicht einer Funktionsstörung zugänglich sind. Zu den einfachsten und praktisch am meisten geübten Prüfungen gehört die Vergleichung des Pulses vor und nach körperlichen Anstrengungen, die Untersuchung des Magens mittels eines Probefrühstücks von bestimmter Zusammensetzung. Als eine wertvolle Bereicherung der inneren und besonders der chirurgischen Diagnostik erwies sich die funktionelle Untersuchung der Nieren. Dagegen zeigt die grosse Zahl der vorgeschlagenen Leberfunktionsprüfungen sowohl das Bedürfnis nach einer verfeinerten Leberdiagnostik wie den bisher wenig befriedigenden Erfolg.

Die Schwierigkeiten, Einblick in den funktionellen Zustand der Leberzelle zu bekommen, haben verschiedene Gründe: Die anatomische Einheit Leberzelle vereinigt in sich eine große Zahl von Funktionen. Die Teilfunktionen können durch verschiedene Schädlichkeiten verschieden stark verändert werden, z. B.: Es können isolierte Störungen in der Ausscheidung von Gallenfarbstoff und Gallensäuren bestehen — (der umstrittene Ikterus dissociatus Lemiére, Brûlé und Garban, Lepehne, Borchardt, neuerdings Meyer) — aber es besteht eine normale Harnstoffsynthese bei verminderter Kohlehydrattoleranz. Man wird also einen wirklichen Einblick in die Funktionen der Leber nur durch Untersuchung aller Teilfunktionen erlangen können, es sei denn, daß man eine Probe fände, die so empfindlich wäre, daß jede, wie auch immer geartete, Schädigung sie zuerst träfe.

Die zweite Schwierigkeit für die funktionelle Untersuchung der Leber liegt darin, daß eine große Anzahl von Leberfunktionen nicht leberspezifisch sind, sondern daß, wenn auch vielleicht in geringerem Maße, andere Organe mitbeteiligt sind. Es sei hier nur an die Bedeutung von Pancreas und Nebennieren für den Zuckerstoffwechsel, von Hypophyse und Nieren für den Wasserstoffwechsel erinnert (Molitor und Pick, Pick und Wagner).

Die dritte Schwierigkeit gerade geringere Funktionsstörungen zu erkennen, liegt in der Reservekraft der Leber (Whipple, Peightal und Clark, margin of safety von Krumbhaar) durch welche Störungen geringeren Grades oder geringeren Umfangs kompensiert werden können „bis zu überwältigender Störung"!

Master und Rous fanden bei Hunden nach Unterbindung von dreiviertel der Gallengänge kein Auftreten von Ikterus. Die Sektion ergab Atrophie der ausgeschalteten Gewebsabschnitte und Hypertrophie der übrigen. Bei menschlichen Sektionen fand Beer intrahepatische Steine, Carnot und Harvier vollkommene Atrophie eines Leberlappens infolge Steins, ohne daß im Leben irgend welche Symptome von seiten der Leber bestanden hatten.

Aus diesen Tatsachen geht hervor, daß wir gerade in den Fällen mit geringeren Störungen, in denen wir klinisch von den Funktionsprüfungen der Leber Aufklärung erhoffen, häufig von ihnen im Stich gelassen werden, und daß wir eindeutige Resultate nur in Fällen bekommen, in denen die Leberschädigung aus anderen klinischen Symptomen evident ist.

Optimistischer erscheinen gerade nach neueren Untersuchungen die Versuche zu beurteilen zu sein, die Exkretion von in die Blutbahn gebrachten Farbstoffen durch die Leber als Maß ihrer Funktionsstörung zu benutzen. Diese Methoden haben vor den meisten übrigen auch den für eine allgemeinere klinische Anwendung unschätzbaren Vorzug voraus, daß sie ohne komplizierten chemischen Apparat ausführbar sind.

Die Tatsache, daß bestimmte Farbstoffe von der Leber ausgeschieden werden, ist lange bekannt. Schon 1866 benutzte Chronszcewski die intravenöse Injektion einer wässerigen Indigokarmin-Lösung, um eine „physiologische Injektion" der Gallenkapillaren zu erzielen und seine Ergebnisse wurden der Anlaß zu lebhaften Diskussionen (Beloussow, Bürker). 1903 untersuchte Brauer die Ausscheidung von per os gegebenem Methylenblau durch die Galle an Menschen und Hunden mit Gallenfisteln. Aber das Ziel seiner Untersuchungen war nicht, über Störungen der Leberfunktion Auskunft zu erlangen, sondern er sagt ausdrücklich: „Diese Versuchsreihe dankte ihren Ursprung der Idee, bakterienfeindliche Stoffe in die Galle überzuführen und auf diese Weise den infektiösen Erkrankungen der Gallenwege entgegen zu arbeiten".

Die ersten Versuche, die Farbstoffausscheidung durch die Leber als Funktionsprüfung zu verwenden, gingen von französischer Seite aus. Chauffard versuchte, aus der intermittierenden Farbstoffausscheidung im Urin nach subkutaner Methylenblauinjektion, Cavazzanni aus der Ausscheidung von per os gegebenem Menthylviolett auf die Funktion der Leber zu schließen. Die erste brauchbare chromodiagnostische Methode stammt aus Amerika. Im Jahre 1909 fanden Abel und Rowntree bei einer Arbeit über subkutan wirksame Abführmittel, daß Penoltetrachlorphtalein beim Gesunden ausschließlich durch die Leber ausgeschieden wird, und auf ihre Anregung prüften kurze Zeit später Whipple, Mason und Peightal und Whipple, Peightal und Clark die Ausscheidnng der Farbe am gesunden und lebervergifteten Tier, und Rowntree, Hurwitz und Bloomfield bei verschiedenen Leberkrankheiten des Menschen. Sie fanden dfe Ausscheidung bei kranker Leber regelmäßig herabgesetzt.

Ihre Methode war mühsam und zeitraubend, da sie darauf angewiesen waren, die Farben in Stuhlextrakten nachzuweisen, und da ihnen infolgedessen nicht die Verzögerung der Ausscheidung sondern die quantitative Ausbeute an Farbe im Stuhl als Maß für die Funktionsstörung dienen mußte. Zum Nachweis diente ihnen ein kolorimetrisches Verfahren, das auf der Rotfärbung des Phenoltetrachlorphtaleins mit Alkalien beruht. Über den Wert der Probe waren die Nachuntersucher verschiedener Ansicht. Während Krumbhaar, Whipple und Speed, Chesney, Marshall und Rowntree regelmäßig eine Verminderung der Ausscheidung bei Leberschädigungen fanden, glauben Kahn und Johnstone ebenso wie Mc. Lester und Frazier, daß die Probe wegen der Unzuverläßigkeit, die gesamte Kotmenge zu sammeln und wegen der Schwierigkeit der Extraktion ohne klinischen Wert sei. Sisson hält die Brauchbarkeit von Phenoltetrachlorphtalein für unsicher, glaubt aber mit seiner Hilfe gewisse Fälle von Schrumpfleber und Neubildungen erkennen zu können.

In ein anderes Stadium traten diese Untersuchungen, als Mc. Neil die Einhornsche Duodenalsonde in die Farbdiagnostik einführte und auf diese Weise aus der Chromodiagnostik die Chromocholoskopie wurde.

Mc. Neil untersuchte das Auftreten von intravenös injiziertem Phenoltetrachlorphtalein im Duodenalsaft. Er beobachtete das erste Erscheinen des Farbstoffs und seine Konzentration in der Galle und fand bei Leberkranken die Ausscheidung verspätet und vermindert. Seine Ergebnisse bestätigten Aaron, Beck und Schneider: Nach Einlegung der Duodenalsonde ließen sie 500 cbcm Wasser trinken und injizierten, wenn der Duodenalsaft kontinuiertlich abtropfte, 50 mg Farbstoff intravenös. Sie fingen den Duodenalsaft in einem Schälchen mit 40% Natronlauge auf und erkannten die Anwesenheit von Farbstoff an einer Rotfärbung der Eintropfstelle. In 15 Normalfällen und in einem Fall von haemolytischem Ikterus erschien die Farbe zuerst nach 14 bis 20 Minuten, in 7 Fällen von Cholangitis, Cholelithiasis, Leberlues, Lebercirrhose und Diabetes nach durchschnittlich 30 Minuten. Bei Besserung der Beschwerden wurge das Zeitintervall geringer.

Piersol und Bockus gingen ähnlich vor. Sie injizierten 150 mg Farbstoff intravenös und beobachteten das erste Auftreten und das Maximum

der Ausscheidung in der Duodenalgalle. Gleichzeitig stellten sie kolorimetrisch die Gesamtausscheidung in halbstündigen Portionen fest. Nach ihrer Ansicht ist die ausgeschiedene Farbstoffmenge wichtiger zur Beurteilung der Leberfunktion als die Ausscheidungsverzögerung. Sie halten die Methode für geeignet, sonst nicht erkennbare Störungen der Leberfunktion aufzudecken. Ihrer Methode haftet, wie allen quantitativen Untersuchungen im Duodenalsaft, der Fehler an, daß unbestimmte Mengen nach unten abfließen können.

Untersuchungen an unserer Klinik nach der Methode Aron, Beck und Schneiders ergaben eine deutliche Verzögerung der Phenoltetrachlorphtaleinausscheidung bei Leberkranken.

Lepehne erzielte mit 20 ccm einer Ph.-Lösung 0,05: 20 in Öl subkutan keine sicheren Resultate.

Da die Duodenalsondierung für den Untersucher zeitraubend, für den Patienten unbequem ist, außerdem, wie er meint, das Erscheinen der Farbe im Duodenalsaft abhängig von dem Zustand der Gallenwege und kein Maß für die Leberfunktion sei, modifizierte Sanford Rosenthal die Probe in der Weise, daß er das Verschwinden des Farbstoffes aus dem Blutserum verfolgte, von dem Gedanken ausgehend, daß einer verzögerten Ausscheidung ein längeres Verweilen im Blute entsprechen müßte. Sanford Rosenthal injizierte von dem nach der üblichen Methode gelösten Farbstoff 5 mg pro kg Körpergewicht intravenös. In kurzen Abständen entnahm er Blut aus dem andern Arm und untersuchte das Serum nach Alkalisatz (ein Tropfen 5%ige Natronlauge auf 1 ccm) kolorimetrisch auf seinen Farbgehalt durch Vergleich mit Standardlösungen (10 mg in 100 ccm gleich 100%). Er fand beim Normalen nach 15 Minuten nur noch 2 bis 6% der injizierten Farbe, nach 40 bis 60 Minuten war quantitativ kein Farbstoff mehr nachzuweisen, jedoch waren um diese Zeit mit der unten näher zu beschreibenden Ringprobe noch Spuren festzustellen. In Fällen von Leberkrankheit findet er noch viele Stunden nach der Injektion hohe Prozentsätze im Plasma und zwar entsdrechend dem Grade der Leberschädigung. In allen Fällen wurde der Urin untersucht. In normalen und Kontrollfällen erschien keine Farbe im Urin. Bei Leberkranken gehe die Farbstoffausscheidung im Urin nicht mit dem Grade der Leberschädigung parallel.

Auf Grund der Feststellungen Rosenthals injiziert Bogen 5 mg pro kg Körpergewicht intravenös und entnimmt nach einer Stunde Blut aus dem andern Arm. Einen Farbstoffgehalt des Serums bis zu 3% hält er um diese Zeit für normal, ein Gehalt von 4 bis 8% beweise gestörte Funktionen (Banti, Lebercirrhose, Ca Hepatis) von über 8% eine ausgesprochene Parenchymschädigung. Ottenberg, Rosenfeld und Goldsmith geben 7 mg pro kg intravenös. 5% im Serum nach einer Stunde ist verdächtig. 8% beweist Leberschädigung. Die Probe bewährte sich ihnen sowohl bei positivem wie bei negativem Ausfall. Bei Obstructionsikterus sei sie ohne Wert. Bernheim findet nach Injektion von 5 mg pro kg Körpergewicht die Probe bei Gesunden nach einer Stunde negativ, bei Kranken positiv. Zu entsprechenden Ergebnissen kamen Gonzalez und Karr, Boardmann und Schoonmaker, Lewin und Rigney d' Annoy, Greenbaum und Brown, Gilbert und Coury, Warfield und Youmann, Broun; ebenso Piersol und Bockus, welche die Resultate bei Duodenalsondierung und Serumuntersuchung verglichen. Sie halten auf Grund des Ausfalls ihrer Untersuchungen am Lebergesunden 1% Farbstoff in der Stundenprobe für in den Grenzen des Normalen.

Von deutscher Seite liegt eine Nachprüfung der Angaben Rosenthals von Kunfi aus der Minkowskischen Klinik vor, und neuerdings ein Bericht von Reiche auf dem Kongreß nordwestdeutscher Internisten, der die Angaben Rosenthals bestätigt. Kunfi bedient sich nach anfänglichen quantitativen Versuchen später nur der Ringprobe und hält eine Leberschädigung für vorliegend, wenn mit dieser nach einer Stunde im Serum noch Farbstoff nachzuweisen ist. In einer Anzahl von Fällen zweifelhafter Leberschädigung findet sie nach einer Stunde die Ringprobe bald positiv bald

negativ, sodaß sie offen lassen muß, ob es sich in diesen Fällen um besonders feine Ausschläge oder um Versager der Methode handelt. Die Ausscheidung im Urin hält sie für kein brauchbares Kriterium, da sie sie in einigen Fällen sicherer Leberschädigung vermißte.

Während in Amerika Phenoltetrachlorphtalein der zur Chromodiagnostik meist benutzte Farbstoff blieb, gebrauchte man in Europa vorwiegend Methylenblau und Indigokarmin. Das Verdienst, in Europa als erster eine brauchbare Methode zur Chromodiagnostik eingeführt zu haben, gebührt Roch. Fußend auf den Untersuchungen Chauffards und Brauers gab er 0,002 gr Methylenblaupulver in Oblaten per os und untersuchte den Urin in vierstündlichen Portionen. Beim Gesunden entgeht nach seiner Ansicht diese kleine Menge durch Zerstörung der Ausscheidung im Urin. Kurz vorher hatte Syrtlanoff gesehen, daß bei 0,05 gr Methylenblau per os Leberkranke eine vermehrte Ausscheidung zeigen. Babaliantz fand bei Vergleichenden Untersuchungen über Leberfunktionsprüfungen, daß die Probe von Roch bei unversehrter Durchgängigkeit der Niere sich durch Zuverlässigkeit und Empfindlichkeit auszeichne, und daß sie mit der Prüfung auf alimentäre Glykosurie eine konstante Übereinstimmung der Ergebnisse biete. Weniger günstig lauten die Urteile neuerer Nachuntersucher. (Kirch und Maslowski, Cohn.)

Rosenthal und Falkenhausen untersuchten die Ausscheidung von Methylenblau in der Duodenalgalle. Sie injizierten subkutan 5cbcm, später 3cbcm einer Lösung von 2% Methylenblau in physiologischer Kochsalzlösung. Bei Gesunden zeigte sich die Farbe nach 55 bis 95 Minuten; bei allen Lebererkrankungen, bei denen stärkere Parenchymschädigungen des Organs im Vordergrunde des Krankheitsbildes standen, war die Methylenausscheidung gegenüber der Norm erheblich beschleunigt (Ausscheidung nach 15, spätestens 30 bis 35 Minuten). Die Beschleunigung zeigte sich auch bei leichteren Störungen wie hepar auctum bei akuter Hepatitis, Stauung, Subikterus, leichter Cholangitis, vergrößerter Leber bei Morbus Addison usw. Die Untersuchungen Hatieganu's über Methylenblauausscheidung in der Galle führten außer für den Diabetes (Beschleunigung und Vermehrung der Ausscheidnng) zu keinem Ergebnis, da er die Leukobase zwar vermutet, aber nicht verfolgt hat. Saxl und Scherf fanden, daß intravenös gegebens Methylenblau bei gesunden und Magenkranken nach 3 bis 30 Minuten im Magensaft erscheint und halten daher das Auftreten im Duodenalinhalt für nicht beweisend. Düttmann bestätigt, daß Methylenblau in den Magen ausgeschieden wird, hat jedoch störende Einflüße dadurch nicht gesehen. Seine Ergebnisse entsprechen denen von Rosenthal und Falkenhausen. Er verfolgt seine Ergebniße vom Standpunkt der Sekretionstheorie Bethes. Ein anderer Nachuntersucher, Hamid, ist ebenfalls der Ansicht, daß die Ausscheidung des Farbstoffes in den Magen, da sie sehr geringfügig sei, nicht störe, findet aber keine Unterschiede in der Ausscheidung bei Gesunden und Leberkranken.

Aussichtsvoll erschienen nach den Ergebnissen von Voelker's Tierexperimenten Versuche mit Indigokarmin, die annähernd gleichzeitig von Hatieganu und Lepehne unternommen wurden. Hatieganu injizierte 0,16, später 0,24 gr Indigokarmin in 20 cbcm physiologischer Kochsalzlösung intramusculär, nachdem der Gallenfluß durch die Duodenalsonde in Gang gekommen war. Normalerweise begann die Ausscheidung nach 20 Minuten und zeigte ihr Maximum nach 2 bis 3 Stunden. Bei venöser Cirrhose ohne Ikterus war die Ausscheidung regelmäßig verzögert (60 his 80 Minuten), bisweilen garnicht nachzuweisen. Bei Leberaffectionen mit Ikterus bleibt die Indigokarmin-Ausscheidung aus. Normales Verhalten fand H. bei Pellagra, Addison, Splenektomie, Cholecystitis ohne Ikterus, Echinokokkus der Leber, Leberlues ohne Ikterus. Lepehnes anfängliche Ergebnisse waren unregelmäßig: Die bei Lebergesunden und Leberkranken eintretende Grünfärbung der Galle blieb mitunter bei gleichartigen Fällen aus, ohne daß eine Leukoverbindung nachgewiesen werden konnte.

Hesse und Wörner verglichen die Resultate der Chromocholoscopie mit Indigokarmin mit der Widal'schen haemoclasischen Krise und der Urobilinogenurie. Sie sahen bei allen Leberkrankheiten mit Ausnahme von Lues Hepatis eine Verzögerung der Indigokarmin-Ausscheidung, während Leukocythensturz und Urobilinogenurie nicht so regelmäßig nachzuweisen waren. Ebenso fanden Hesse und Havemann bei intramuskulärer und Borchardt bei intravenöser Injektion von Indigokarmin bei Leberkranken stets eine verzögerte und weniger intensive Farbstoffausscheidung in der Galle, während der Urin in diesen Fällen besonders intensiv gefärbt war. Entsprechend sind die Ergebnisse von Tonietti, Einhorn und Laporte, Ritter und anderen. Suchow hält auf Grund von Tierversuchen die Indigokarminprobe für brauchbar, glaubt aber, feine Schädigungen besser als durch den verzögerten Beginn der Ausscheidung durch den Verlauf der Ausscheidungskurve zu erkennen. Galletreiebnde Mittel beeinflussen den Verlauf der Kurve nicht. Nach beiderseitiger Nephrektomie zeigte sich eine starke Vermehrung der Ausscheidung durch die Leber (vgl. Völker's Resultate mit Uretherenunterbindung). Während im allgemeinen die Indigokarminausscheidung bei Leberkrankheiten verzögert ist, findet sie Winkelstein bei schwerer Phosphorvergiftung des Hundes beschleunigt, ein Befund, welcher der von Hatiegann beobachteten Hyperpermeabilität der Leber für Indigokarmin bei schwerem Diabetis entspricht.

Die noch nicht weiter verfolgten Versuche von Benholdt mit Kongorot, Delporad mit Bengalrot, und Tada Yochinori mit Azorubin die ergaben, daß diese Farbstoffe von der kranken Leber langsamer ausgeschieden werden als von der gesunden, seien hier nur erwähnt.

Das Ergebnis der zahlreichen chromodiagnostischen Versuche können wir kurz dahin zusammenfassen:

Die kranke Leber läßt Metqylenblau schneller hindurchtreten als die gesunde und hält Indigokarmin und Phenoltetrachlorphtalein zurück. Die Erklärung für dieses gegensätzliche Verhalten hat besonders Düttmann und Kunfi entsprechend den Sekretionstheorien Bethés und in Analogie zu den Ergebnissen Rode's und Pohle's darin sehen wollen, daß Methylenblau ein basischer, Indigokarmin und Phenoltetrachlorphtalein saure Farbstoffe sind. Düttmann, der eine Anzahl von Fällen gleichzeitig auf das Erscheinen von Methylenblau in der Galle nnd Wasserstoffionenkonzentration in der Galle untersuchte, fand bei beschleunigter Methylenblauausscheidung die H Ionenkonzentration der Galle geringer, d. h. die Galle von Leberkranken wäre alkalischer als die gesunde.

Wir finden, daß im Wesentlichen drei Farbstoffe zur Chromodiagnostik der Leber angewandt worden sind: Methylenblau, Indigokarmin und Phenoltetrachlorphtalein. Um einen Farbstoff zur Leberfunktionsprüfung an Menschen geeignet zu machen, müssen folgende Forderungen erfüllt sein:

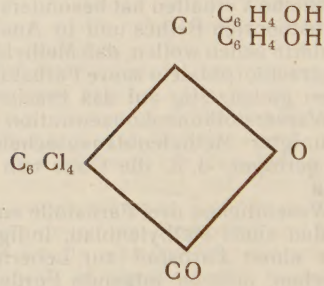
1. die Anwendung darf, richtig ausgeführt, keinerlei Schädigungen, weder lokaler noch allgemeiner Art mit sich bringen. Dieser Forderung entsprechen alle drei in der Praxis gebrauchten Farbstoffe.
2. Die Ausscheidung des Farbstoffs muß eine spezifische Leberfunktion sein, sodaß verfrühte oder verspätete, verminderte oder vermehrte Ausscheidung nicht eine Folge von Veränderungen anderer Organe sein kann. Über das Methylenblau sind in dieser Hinsicht die Ansichten geteilt. Saxl und Scherf fanden injiziertes Methylenblau bei Gesunden und Magenkranken schon nach 3 bis 30 Minuten im Magensaft, oft vor dem Auftreten in der Galle. Ebenso fand Held nach subkutaner Zufuhr gelegentlich kleine Mengen im Magen. Dagegen konnte Winkelstein ebenso wie Fuld nach intragastraler Zufuhr in den großen Magen keinen Farbstoff im Pawlow'schen Magen nachweisen.

   Giishiro sah bei Hunden mit Fisteln des Pankreasganges noch 150 Minuten nach der Injektion der Farbe Methylenblau im Pankreassaft.

Für Indigokarmin stimmen die Untersucher darin überein, daß es im oberen Verdauungstraktus nur durch die Galle ausgeschieden wird. (Winkelstein, Giichiro). Beide Farbstoffe erscheinen aber auch beim Gesunden im Urin, und die Ausscheidung durch die Galle wird durch die Ausschaltung der Niere beeinflußt (Völker und Suchow). Im Gegensatz dazu fanden sowohl Finkelstein wie Winkelstein und Giichiro, daß, wie schon Abel und Rowntree nachgewiesen hatten, Phenoltetrachlorphtalein beim Gesunden ausschließlich durch die Galle ausgeschieden wird.

3. Der Nachweis des Farbstoffes muß einfach sein. In dieser Hinsicht erweist sich Phenoltetrachlorphtalein und Indigokarmin als gleichwertig. Während Methylenblau durch das Auftreten von Leukoverbindungen den Nachweis erschweren kann, verleiht Indigokarmin der reichlich fließenden Galle eine deutliche Grünfärbung und Phenoltetrachlorphtalein färbt sich mit Alkali intensiv violett bis rot. Die sogenannte „konjugierte Form" von Abel und Rowntree wird offenbar nach Säurezusatz nicht nur durch Kochen sondern auch, wie unsere Beobachtungen zeigten, durch längeres Stehen an der Luft gespalten.

Phenoltetrachlorphtalein wurde zum ersten Mal im Jahre 1908 von Orndorf und Black hergestellt. Es hat nach Angabe der Autoren folgende Formel:



Es stellt eine schwache Säure dar, die mil K und Na intensiv gefärbte, stark dissoziable Salze bildet, deren Lösungen wie die des Phenolphtaleins durch Zusatz von Serum oder Kontakt mit tierischen Geweben entfärbt werden. Der Stoff selbst ist in Wasser unlöslich und löst sich wenig in Öl, sodaß seine subkutane Anwendung wegen der großen notwendigen Quantitäten unangenehm ist. Die Alkalisalze aber, die als Salze einer schwachen Säure mit einer starken Base stark alkalisch reagieren, können, da sie starke Gewebreizung, ja Nekrosen hervorrufen, nur intravenös angewandt werden. Auch zur intravenösen Anwendung empfiehlt es sich, die Farbe stark zu verdünnen, und langsam zu injizieren, da wir bei konzentrierter Lösung ebenso wie andere Untersucher gelegentlich Thrombosen gesehen haben.

In pharmakologischer Hinsicht ist der Farbstoff von Abel und Rowntree auf das Genaueste untersucht worden; Interessant ist, daß kleine Änderungen in der chemischen Formel große in Bezug auf den Ausscheidungsweg bewirken. Es wird nämlich ausgeschieden:
Phenolphtalein in Urin und Galle
Phenolsulfophtalein im Urin
Phenoltetrachlorphtalein in der Galle.
Die Unschädlichkeit des Phenoltetrachlorphtalein erwiesen Abel und Rowntree durch Sektionen von Hunden, die drei Monate lang mit dem Farbstoff behandelt wurden. Es fand sich, insbesondere auch mikroskopisch in der Leber, nichts Pathologisches.

Der Farbstoff bewirkt nach den oben genannten Untersuchern keine Haemolyse, er hat keinen Einfluß auf die Gerinnbarkeit des Blutes. Nach schneller intravenöser Injektion großer Dosen zeigt sich beim Hunde, in der Carotis gemessen, ein scharfer Abfall des Blutdrucks, der von einem leichten Anstieg gefolgt ist. Nach laugsamer Injektion fehlt diese Wirkung. Der Farbstoff hat keine baktericiden oder antiseptischen Eigenschaften, er beeinflußt weder den Gallen- noch den Pancreassaftfluß. Über diesen letzten Punkt ist neuerdings Adler anderer Ansicht. Er hält das Ph. für ein starkes Cholereticum.

Abel und Rowntree seien hier weiter zitiert: In mäßigen Mengen subkutan in Öl oder als Dinatriumsalz intravenös verläßt das Ph. den Körper ausschließlich durch die Galle: der Anteil, der in den Darm durch andere Sekretion geht, ist so klein, daß er kaum entdeckt werden kann. Ist der Weg durch die Leber durch eine Erkrankung dieses Organs gesperrt, so erscheint der Farbstoff im Urin. Größere Mengen des Farbstoffs, 400 mg in Olivenöl subkutan, wirken wie Phenolphtalein abführend.

Die Vorbereitung des Farbstoffes für die Injektion ist seit den ersten Untersuchungen stets dieselbe geblieben: „2,5 gr Phenoltetrachlorphtalein werden in einem 200 cbcm faßenden Erlemeyerkolben mit 5 cbcm einer 2 n Natronlaugelösung und 45 cbcm frisch destillierten Wassers versetzt. Das Gemisch wird 20 Minuten unter einem Rückflußkondensor gekocht. Die Lösung wird in eine 200 cbcm Flasche filtriert und ist gebrauchsfertig. Es entsteht eine annähernd 5%ige Lösung, welche fast blutisotonisch ist. Die Lösung hat eine intensive, purpurrote Farbe. Sie hält sich nur einige Tage, da das Phtalein durch die CO_2 der Luft ausgefällt wird. Sogar wenn CO_2 ausgeschlossen wird, kommt eine Niederschlagsbildung vor durch Verbindung des Alkali mit dem Silikat des Glasgefäßes. Bei geringer Niederschlagsbildung kann die Lösung steril filtriert und benutzt werden."

Da die häufige Herstellung der Farblösung zeitraubend ist, fanden wir es zweckmäßig die für eine Injektion benötigte Menge — wie in Amerika üblich — in Glasampullen einschmelzen zu laßen. Wir haben auf diese Weise den Farbstoff luftdicht verschloßen, in silikatarem Glaß, steril, jeder Zeit zur Injektion bereit und sahen Niederschlagsbildung nnr nach längerem Aufbewahren. Neuerdings bringt Gehe den Farbstoff in Ampullen zu 350 mg in den Handel.

Es folgen nun unsere Untersuchungen, die auf Veranlassung von Herrn Oberarzt Nathorff ausgeführt wurden. Nach tastenden Versuchen mit verschiedenen Dosen gingen wir dazu über, 300 mg Farbstoff zu verwenden, eine Menge, die der von Rosenthal und Kunfi angewandten bei einem Körpergewicht von 60 kg entsprechen würde.

Zur Injektion verwandten wir, ähnlich wie die amerikanischen Untersucher, eine Bürette mit einem Dreiwegehahn. Wir füllten den Schlauch mit mehrfach filtrierter steriler physiologischer Kochsalzlösung und füllten in die Bürette die Farblösung, die wir mit physiologischer Kochsalzlösung auf 40 bis 60 ccm verdünnten. Wenn das durch einen Schenkel des Dreiwegehahns abtropfende Blut zeigte, daß die Nadel richtig lag, wurde der Hahn des anderen Schenkels geöffnet, die Lösung einfließen gelassen und mit physiologischer Kochsalzlösung nachgewaschen. Die Injektion dauerte auf diese Weise je nach der Dicke der Nadel bis zu 10 Minuten. Die Patienten

hatten im allgemeinen weder lokal noch allgemein die geringsten Beschwerden. Im Anfang, als wir noch nicht darauf achteten, sowohl Farb- wie Kochsalzlösungen frisch herzustellen und mehrfach zu filtrieren, sahen wir gelegentlich Schüttelfröste oder vorübergehende Temperatursteigerungen.

Die Untersuchungen wurden, um eine Anregung der Gallensecretion zu vermeiden, in der Regel nüchtern vorgenommen. In einigen Fällen, in denen die Patienten sehr elend waren, ließen wir nach der ersten Blutentnahme etwas trinken, ohne eine Änderung in dem zu erwartenden Ausfall der Probe zu sehen.

Nach einer Anzahl von Untersuchungen nach kürzeren Intervallen wurde die erste Blutentnahme eine Stunde nach der Injektion vorgenommen. Wenn möglich, entnahmen wir außerdem nach zwei bezw. drei Stunden. Durch häufigere Abnahmen das Verschwinden der Farbe aus dem Blute zu verfolgen, war nicht möglich, da es oft schon Schwierigkeiten machte, die Patienten von der Notwendigkeit einer zwei bis drei Mal in kurzen Abständen vorgenommenen Blutentnahme zu überzeugen.
Das Blutserum wurde mit der Ringprobe von Rosenthal untersucht. Man fügt zu dem Serum einige Tropfen 3%iger Salzsäure und schichtet es vorsichtig über 5%ige Natronlauge. An der Grenzfläche entsteht, wenn Farbstoff im Serum vorhanden ist, ein violetter bis roter Ring. Schwierigkeiten in der Beurteilung der Probe hatten wir bisweilen, wenn das Serum haemolytisch war. Das haemolytischwerden vermieden wir am sichersten, wenn wir nicht vor der spontanen Auspressung des Serums centrifugierten. Ikterus stört nur bei sehr hohen Graden. Bei geringem Farbgehalt ist die Probe nur sofort nach den Überschichten abzulesen. Durch die Schichtprobe sind sehr kleine Farbmengen noch zu entdecken. Um die kleinste, noch sichtbare Farbmenge zu ermitteln, stellten wir eine Reihe von Farbverdünnungen her, und untersuchten sie mit der Ringprobe. In einem ccm Serum gaben 0,005 mg Farbe eine kaum mehr sichtbare Rirgprobe, eine Menge, die nach der Skala Rosenthals einer Konzentration von 5% entsprechen würde.

Mit der gleichen Methode untersuchten wir den Urin, den wir vom Zeitpunkt der Injektion an, in der Regel 24 Stunden lang, in 1 bis 2 stündlichen Portionen sammelten. Es empfiehlt sich, die Urinprobe erst nach 24 Stunden endgültig zu beurteilen, da wir nach dieser Zeit bisweilen anfangs negative Proben, schwach positiv bezw. schwach positive stärker positiv fanden, offenbar durch Freiwerden aus der sogenannten „konjugierten Form" von Abel und Rowntree. Wir untersuchten, von zahlreichen Vorversuchen abgesehen, 30 Patienten, die wir wie Rosenthal und Kunfi in drei Gruppen teilten.

1. Patienten, bei denen eine Leberschädigung nicht vorlag.
2. Patienten, bei deuen eine sichere Leberschädigung bestand.
3. Palienten, bei denen nach der Art ihrer Erkrankung eine Leberschädigung im Bereich der Möglichkeit lag, bzw. wahrscheinlich war.

In hen Fällen der ersten Grnppe war schon nach einer Viertelstunde die Probe nur schwach positiv, nach einer halben Stunde waren in der Regel noch Spuren, nach einer Stunde kein Farbstoff mehr nachweisbar. In einem Falle fanden wir auch nach einer Stunde noch eine eben sichtbare Ringprobe, ohne daß irgendein Anhalt für eine Leberschädigung bestand. Wir müßen daher mit Rosenthal und Piersol und Bockus annehmen, daß Spuren in der Stundenportion im Bereich des Normalen liegen können. Im Urin fanden sich bei einer Dosierung von 300 mg in den ersten 3 Stundenportionen gelegentlich normalerweise kleine Mengen von Farbstoff, bezw. wurden nach längerem Stehen sichtbar. Eine intensivere oder länger dauernde Farbstoffausscheidung sahen wir in Fällen, in denen eine Leberschädigung sicher nicht vorlag, nicht. (Tabelle I)

Tabelle I (iebergesunde Kontrollfälle).

Nr.	Name	Krankheit	Serum nach 1 Std.	Urin nach Std.			Bemerkungen. Serum sofort, Urin nach 24 Std. endgültig beurteilt.
				1	3	5	
1	Frl. H.	tbc. Pleuritis exsud	—	(+)	—	—	
2	Fr. G.	Bronchitis	—	(+)	Sp.	—	1. Erscheinen d. Farbe im Duodenalsaft n. 11 Min.
3	Hr. S.	Epilepsie Dämmerzustände	—	+	Sp.	—	
4	Fr. H.	Neurasthenie	—	—	—	—	
5	Frl. K.	Ischias	—	+	(+)	Sp.	
6	Frl. Ko	abgelaufene Abzendizitis	Sp.	(+)	Sp.	—	Urobilin-Spur

(+) = schwach +, o = nicht untersucht, Sp. = Spuren.

2.) In allen Fällen sicherer Leberschädigung mit und ohne Ikterus fanden wir bei einer Injektion von 300 mg nach einer Stunde die Probe im Serum ausnahmslos positiv, in den Fällen, in denen eine mehrmalige Blutentnahme möglich war, sogar nach 2 bezw. drei Stunden. Die Ausscheidung im Urin dauerte bis zu 24 Stunden - länger haben wir sie nicht verfolgt — und zwar hatten wir den Eindruck, daß Intensität und Dauer der Ausscheidung der Schwere der Erkrankung entsprachen.
Bei einem Fall von Ikterus simplex, bei dem auf der Höhe der Erkrankung die Urinprobe nach 24 Stunden noch positiv war, konnten wir im Abklingen schon nach 9 Stunden keinen Farbstoff im Urin mehr nachweisen. Andererseits beobachteten wir zwei Fälle, bei denen trotz positiver Serumprobe nach 2 bezw. 3 Stunden schon in der zweiten Urinportion kein Farbstoff mehr nachweisbar war. In diesen Fällen bestand Ikterus. Im Urin war Alb +, hyaline und granulierte Zylinder, ein Befund, der in anderen Ikterusfällen die Farbstoffausscheidung nicht behinderte Eine genauere Nierenfunktionsprüfung haben wir in diesen Fällen nicht vorgenommen. In allen Fällen der zweiten Gruppe entsprach der Ausfall der Probe einer schweren Parenchymschädigung. Für die Prognose beweist er offenbar nichts. Zwei Fälle von Ikterus mit gefärbten Stühlen zeigten noch nach drei Stunden eine positive Serumprobe, nach 24 Stunden eine positive Urinprobe. Der eine klang innerhalb von 3 Wochen vollständig ab, Nr 11, der andere wurde am nächsten Tag benommen und starb zwei Tage später an autoptisch bestätigter akuter gelber Leberatrophie, Nr 7. Eine Wiederholung der Probe im Stadium der Hepatargie war leider nicht möglich.

Tabelle II (sichere Leberfälle).

Nr.	Name	Krankheit	Serum n. Std.			Urin nach Stunden							Bemerkungen
			1	2	3	1	3	5	7	9	12	24	
7	Fr.G.	akute gelbe Leberatrophie		O	O	+	+	+	+	+	+	+	am nächsten Tag somnolent, Wa R +
8	Frl P	Ikt. simplex	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	Sp.	Wa R — Leuc. u. Tyros +
9	Frl. Dr	„ „	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	Leuc. u. Tyros +
10	Hr M	„ „	+	O	O	+	+	+	+	+	—	—	
11	Hr B	„ „	+	+	+			+	+		+	+	Leuc. u. Tyros +
11a	„ „	im Abklingen	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	Leucin u. Tyros +
12	Frl Bl	Ikt. simplex	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	
12a	„ „	Wdhlg.	+	(+)	O	+	+	+	(+)	(+)	(+)	—	
13	Hr. Hö	L. II Ikt. im Abklingen	(+)	O	O	+	+	(+)	Sp.		—	—	
14	Fr W.	luet. Cirrhose	+	+	O	+	+	+	+	+	+	—	Ascites
15	Frl N	„ „	(+)	O	O	+	+	+	—	—	—	—	„
16	Fr. H.	luet. Hepatitis	—	O	O	+	+	+	—	(+)	—	—	Leberrand in Nabelhöhe
16a	„ „	Wdhlg.	+	—	—	+	+	+	+	(+)	—	—	„
17	Fr. Ro.	Cholangitis	+	(+)	O	+	O	—	—	—	—	—	Ikterus
18	Fr. A.	„	+	+	+	+	O	—	—	—	—	—	„
19	Fr. K.	in der Leber Ca Metastasen	+	O	O	+	+	+	+	+	—	—	prim. Gallenblasenca
20	Fr. Bn.	„	+	+	O	+	+	+	+	+	+	+	prim. Mammaca
21	Hr. S.	metastasen der Leber Melanosarkom	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	Leber reicht ins kleine Becken.

3. Die dritte Gruppe umfaßt diejenigen Erkrankungen, bei denen nach dem klinischen Befunde eine Leberschädigung vermutet werden konnte. Zu dieser Gruppe rechnen wir Fälle von: Diabetes, perniciöser Anaemie, Gravidität, chronischem Alkoholismus, Salvarsankur und Leberschwellung unbekannter Ursache. In diesen Fällen war das Ergebnis teils positiv, teils negativ. Daraus glauben wir aber, angesichts der eindeutigen Resultate der reinen Fälle, nicht auf eine Unzuverlässigkeit der Probe schliessen zu müssen. Wir nehmen vielmehr an, daß in einigen der negativen Fälle eine funktionelle Leberschädigung nicht vorlag, in anderen zum mindesten die Funktion der Farbstoffausscheidung intakt war.

Tabelle III (zweifelhafte Fälle)

Nr.	Name	Krankheit	Serum nach 1 Std.	Urin nach Std.			Bemerkungen
				1	3	5	
22	Hr. H.	Tumorverdacht Leberschwellg.	+	+	+	+	Urobilin (+)
23	Fr. A.	perniciöse anämie	(+)	Sp.	Sp.	—	Urobilin +
24	Fr. Sch	Pyelitis Gravid. Mens VII	(+)	+	+	+	Urobilin —
25	Fr. W.	Gravid. Mens III	Sp.	+	Sp.	Sp.	Urobilin —
26	Hr. W.	Leberschwellg. unbek. Ursache	—	Sp.	—	—	Urobiiin +
27	Fr. O.	Lues berebri Salvarsankur	—	+	Sp.	—	Urobilin —
28	Fr. F.	chron. Alkohol Korsakowpsych.	—	—	—	—	Wa. R +
29	Hr. R.	Diabetes, Acidore	—	Sp.	—	—	Urobilin +
30	Fr. K.	leichter Diabetis	—	Sp.	—	—	Urobilin (+)

Tabelle IV (vergleichende Untersuchungen).

Nr.	Name	Krankheit	Farbprobe im Serum nach 1 Std.	Galaktose	Urobilin bzw. Urobilinogen
11	Hr. H.	Ikt. catarrh	+	7,2 g	+
11a	„	ders. fast abgeklungen	+	6 g	+
16	Fr. H.	luet hepatitis	+	0,9 g	(+)
24	Fr. Sch	Pyelitis Grav. Mens VII	+	O Nyland +	—
21	Hr. S.	Melanosarkommetastasen	+	2 g	+
20	Fr. Bu	Ca Metastasen	+	1,68 g	+
22	Hr. H.	Tumorverdacht	+	1,5 g	+

In allen Fällen haben wir zum Vergleich die Urobilin — und Urobilinogenprobe angestellt. In den Fällen der zweiten Gruppe waren Farb — und Urobilinprobe übereinstimmend positiv. In einem Fall von luetischer Hepatitis war die Farbprobe anfangs negativ, und nur Spuren von Urobilin im Urin. 14 Tage später fand sich mit stärkerer Urobilinreaktion eine positive Farbprobe. Die ebenfalls zum Vergleich angestellte Galaktoseprobe gab, entsprechend den Mitteilungen der Literatur die stärksten Ausschläge beim katarrhalischen Ikterus. Noch nach vollkommenem Abklingen erhielten wir in 12 Stunden bei einer Gabe von 40gr eine Ausscheidung von 4,4gr, während Bilirubin aus dem Urin schon verschwunden war und nur noch mäßige Urobilin, bzw. Urobilinogenurie bestand. Demgegenüber schied ein Patient mit einem Ikterus bei sekundärer Lues, den wir mit Ph. leider nicht untersuchen konnten, nur 2,13gr Galaktose in 12 Stunden aus. Je ein Fall von Ca. Metastasen und Melanosarkommetastasen der Leber zeigten bei stark positiver Farbprobe eine alimentäre Galaktoserie von nur 1,08 bezw. 2gr, ein Ausfall, den Bauer, ebenso Wörner und Reiss, noch nicht als sicher positiv ansehen wollen.

Von den Fällen der zweiten Gruppe war in je einem Fall von atypischer perniziöser Anaemie und Leberschwellung (Verdacht auf Lebertumor) die Farb — und Urobilinprobe übereinstimmend positiv. Ein Fall von Leberschwellung unbekannter Ursache hatte im Harn reichlich Urobilinogen ohne Farbretention, ebenso ein Fall von Diabetes mit Acidose. Zwei Fälle von Gravidität ohne Intoxikationserscheinungen gaben bei schwach positiver Farbreaktion eine negative Urobilinprobe bezw. Urobilinogenprobe. In je einem Fall von chronischen Alkoholismus und Salvarsankur waren Urobilin bzw. Urobilinogen — Farbprobe übereinstimmend negativ. Die Galaktoseprobe ergab in dem Fall mit Tumorverdacht eine Ausscheidung von 1,5gr. Bei der Gravidität im 7. Monat war quantitativ keine Galaktose nachweisbar, die Nylandersche Probe jedoch positiv.

Zusammenfassung.

Bei einer Gabe von 300mg Phenoltetrachlorphtaleinnatrium intravenös ist beim Lebergesunden im Blutserum nach einer Stunde in der Regel kein Farbstoff mehr nachweisbar, gelegentlich finden sich Spuren. Im Urin werden auch beim Normalen in den ersten Stundenportionen bisweilen kleine Mengen ausgeschieden.

Beim sicher Leberkranken ist die Farbprobe im Serum nach einer Stunde stets positiv. Im Urin findet sich Farbstoff bis zu 24 Stunden.

Angesichts des eindeutigen Ausfalls der Probe in den klaren Fällen sehen wir diejenigen zweifelhaften Fälle, bei denen die Farbprobe nach einer Stunde positiv ausfällt, für lebergeschädigt an. Mindestens hat bei diesen die Teilfunktion der Farbstoffausscheidung gelitten.

Die Probe erlaubt nur einen Schluß auf den augenblicklichen Zustand der Leber. Über die Prognose sagt sie nichts.

Die Farbstoffausscheidung gehört zu denjenigen Funktionen, die am frühesten in Mitleidenschaft gezogen werden. Die Farbprobe geht meist mit der Urobilinprobe im Urin parallel. Sie erweist sich als empfindlicher als die Galaktoseprobe, soweit unser kleines Material diesen Schluß zuläßt.

Lemière und Brulé — Sem. med. 1910. zit. bei Lemière, Brulé und Garban.
Lemière, Brulé, Garban — Sem. med. 1914, Juli.
Lepehne — Kli. Wo. 1922, Nr. 41.
Mü. Me. Wo. 1922, H. 10, S. 342
Berl. Kli. Wo. 1921, Nr. 49
Med. Klin. 1925, Nr 26
Leberfunktionsprüfung, Halle, 1923
Borchardt — Kli. Wo. 1923. Nr 12, S. 541
Meyer — Dtsch. Arch. f. Kli. Me. Bd. 147
Whipple, Peigthal und Clark John Hopkins Hosp. Bull. 1913, 24

Krumbhaar — New-York, Med. Journ. 1914, C 719
Master und Rous — Journ. of Exp. Med. 1921, 33, 731
Beer — Med. News. 1904, zit. bei Master und Rous
Karnot und Harvier — Arch. Exp. Med. et Anatom. Pathol. 1902, zit. bei M. u. R.
Chronsczewski — Virchow's Arch. f. path. Anatom. 1866, Bd. 35, zit. bei Bürker
Beloussow — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1881, 14, zit. bei Bürker
Brauer — Ztschr. f. phys. Chem. 1903, 40, S. 182
Chauffard — Presse med. 1898
Cavazzani — zit. bei Lepehne
Bürker — Pflüger's Arch. 1900, 83, S. 241
Abel und Rowntree — Journ. of Pharm. and exp. Therap. 1909, I, S. 231
Whipple, Mason und Peightal — John Hopkins Hosp. Bull. 1913, 24
Rowntree, Hurwitz unb Bloomfield — ebenda
Whipple und Speed — Journ. exp. med. 1915, 21, ref. Zentr. f. in. Med. 1916, 1
Chesny, Marshall und Rowntree — Journ. of the American med. Ass. 1914, 63, ref. ebenda
Kahn und Johnstone — New—York med. Journ. 1915, 102, S. 848
Mc Lester und Frazier — Journ.Am. med.Ass. 1915, 65, zit. bei K. & J.
Sisson — Arch. of int. Med. Dezember 1914, ref. Zentr. f. in. Med. 1915,15
Mc Neil — Journ. lab. and clin. Med. 1916 T 822, zit. bei Aron, Beck und Schneider
Sanford Rosenthal — Journ. americ med. Ass. 1922, II, Nr 79, S. 2151
John Hopkins Hosp. Bull. Dezember 1922
Journ. of Americ. med. Ass. 1924, Bd. 83, Nr 14
Rosenthal und White — Journ. of Pharm. and exp. Therap. 1924, Bd. 54, Nr 4, 1924
Aaron, Beck und Schneider — Journ. Amer. med. Ass. 1921, 77, Nr 21
Piersol und Bockus — Transact. of the Ass. of amerc. Phys. 1922, Bd. 37 ref. Kongr. Zentr. 1923, 29, S. 404
Journ. Amerc. med. Ass. Bd. 83, Nr 14, 1924
Bogen — Journ. lab. and. clin. Med. 1923, Bd. 8, Nr 9, ref. Kongr. Zentr. 1924, 30, S. 263
Ottenberg, Rosenfield und Goldsmith — Arch. int. Med. 34, 206, 1924
Bernheim — Surg. Clin. of North Americ. Bd. 5, Nr 1, S. 205 ref. Zentralorgan f. die ges. Chirurgie u. ihre Grenzgebiete, Bd. 32, H. 3, S. 148
Gonzalez und Karr — Arch. int. Med. 1924, September 15. ref. Zentr. f. in. Med. 1925, Nr 5
Boardmann und Schonmarker — Amerc. Journ. of the Med. Sciences, Bd. 168 Nr 5 1924, ref. Kongr. Zentr. 1925, 39
Lewin und Rigney d' Annoy — South. Med. Journ. Bd. 17, Nr 11, 1924, ref. ebenda
Greenbaum und Brown — Journ. Am. Med. Ass. 1924, 82, 88, zit. bei S. Rosenthal.
Gilbert und Coury — Compt. Rend. Soc. d. Biol. 90, 337, 1924, zit. bei Rosenthal
Warfield und Youmann — zit. bei Rosenthal
Broun — Med. Clin. North America, 7, 989, 1923, zit. bei Rosenthal
Lamson — Journ. of Pharm. and exp. Med. 1923, 22, 215, zit. bei Rosenthal
Krebs, O. S. und Dikmann — zit. bei Rosenthal
Rosenfield und Schneiders — Journ. Am. med. Ass. 1923, 80, 743, zit. bei Rosenthal
Bloom und Rosenau — Journ. Am. med. Ass. 1924, 82, 547, ref. bei Rosenthal
Kunfi — Kli. Wo. 1924, Nr 39

Reiche	Zentr. f. inn. Med. Nr 37, Kongress. Nordwest d. Intern. 1925
Roch	Bull. et Mem. de la Soc. med. des Hop. de Paris Juni 1912, Revue med. de la Suisse Romande, Tom. 42, S. 291 zitiert bei Magnus Cohn
Syrtlanoff	Thèse de Genève, zit. bei Magnus Cohn
Babaliantz	„ „ „ „ „ „
Kirch und Maslowsky	Med. Klin. Jahrg. 19, Nr 8, S. 245, 1923
Magnus Cohn	Kli. Wo. 1922, S. 2522
Rosenthal und Falkenhausen	Berl. Kli. Wo. 1921, H. 44
	Kli. Wo. 1922, H. 17 und 19
Hatiéganu	Ann. de Med. 1921, 10, Nr 7
	Bull. de I Acad. de Med. Bd. 87, Nr 6, 1922, ref. Kongr. Zentr. 1922
Saxl und Scherf	Wiener Kli. Wo. 1922, H. 6
Düttmann	Bruns Beiträge z. klin. Chir. 129. Bd. 1923
Hamid	Kl. Wo. 1922, Nr 47
Völker	zit. nach Hatiéganu
Hesse und Wörner	Kli. Wo. 1922, Nr 23
Hesse und Havemann	Kli. Wo. 1922, Nr 52
Einhorn und Laporte	Arch. f. Verdauungskrankh. 1923, 32, 1
Suchow	Arch. f. klin. Chir. Bd. 135
Ritter	Ergebnisse der Chir. und Orthop. Bd. 17
Benhold	Arch. f. klin. Med. 1923, 142, S. 32
Delprat	Arch. of int. Med. 1923, 32 und 1924, 34, S. 533
Tada Yoshinori und Kokichi Nakashima	Journ. Am. med. Ass. 1924, Bd. 83, Nr 17 ref. Kongr. Zentr. 1925, 39, S. 216
Winkelstein	Arch. f. Verdauungskrankh. 32, 7. 1923
Bethe	Wiener Me. Wo. 1916, S. 499
Rohde	Pflüger's Arch. f. d. ges. Phys. 168, 411 1917 und 182, 114, 1920
Pohle	D. M. Wo. 1921, H. 48
Fuld	Münchener M. Wo. 1908, Nr 43 (Briefkasten)
Finkelstein	Arch. f. Verd. Krh. 30
Gichiro, Suda	„ „ „ „ 30
Orndorf und Black	Amer. Chem. Journ. 1908. zit. bei Abel & Rowntree
Adler	Dt. Med. Wo. 1925, Nr 41, Fortschritte d. Therap. Dez. 1925.
Wörner und Reiss	Dt. Med. Wo. 1914, Nr 18
Wagner	Zeitschrift f. kli. Med. 1914, 80
Steiger	Korresp. Blatt f. Schweizer Ärzte, 1914, 34

Lebenslauf.

Ich wurde am 29. November 1899 als Tochter des Versicherungsdirektors Albert Ehrenberg geboren. Im April 1919 bestand ich an der Studienanstalt der städtischen Auguste Viktoriaschule zu Charlottenburg die Reifeprüfung und studierte darauf in Berlin und Freiburg Medizin. Im Juli 1921 bestand ich in Berlin die ärztliche Vorprüfung und im März 1924 die ärztliche Staatsprüfung. Vom 1. Mai 1924 bis zum 1. November 1924 war ich Medizinalpraktikantin an der Universitätskinderklinik, vom 1. November 1924 bis 1. Februar 1925 an der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des jüdischen Krankenhauses zu Berlin. Am 1. Februar 1925 wurde ich Medizinalpraktikantin an der ersten inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses Moabit. Am 15. Juli 1925 erhielt ich die Approbation. Seit dem 1. September 1925 arbeite ich im biochemischen Laboratorium des Moabiter Krankenhauses.

Ruth Ehrenberg